

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-2661

(43)公開日 平成7年(1995)1月6日

(51)Int.Cl.[®]
A 6 1 K 31/20

識別記号
ABA 9454-4C
ABB 9454-4C
ABC 9454-4C
ABE 9454-4C
ABG 9454-4C

F 1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 2 FD (全 3 頁)

(21)出願番号

特願平3-126605

(22)出願日

平成3年(1991)4月30日

(71)出願人 000173762

財団法人相模中央化学研究所
東京都千代田区丸の内1丁目11番1号

(72)発明者 矢澤 一良

神奈川県相模原市鶴野森571 グリーンハイツ D 1-501

(72)発明者 渡部 和郎

神奈川県相模原市南台1-9-2-402

(72)発明者 鈴木 和男

千葉県夷隅郡岬町椎木663-2

(74)代理人 弁理士 谷川 英次郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ミエロバーオキシデース分泌阻害剤

(57)【要約】

【目的】 多形核白血球の持つO₂産生能、遊走能や他のライソゾーム酵素の分泌に影響を与えることなく、ミエロバーオキシデースの過剰分泌のみを阻害することのできるミエロバーオキシデース分泌阻害剤を提供する。

【構成】 分枝脂肪酸を有効成分として含むミエロバーオキシデースの過剰分泌阻害剤を提供した。

(2)

特開平7-2661

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 分枝脂肪酸を有効成分として含むミエロバーオキシデース分泌阻害剤。

【請求項2】 分枝脂肪酸が12-メチルトリデカン酸又は12-メチルテトラデカン酸である請求項2記載のミエロバーオキシデース分泌阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、多形核白血球のミエロバーオキシデースの過剰分泌を阻害するミエロバーオキシデース分泌阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 多形核白血球は感染の初期に関与し、血液中から血管壁をすりぬけて炎症あるいは感染部位へ到達し、O₂⁻産生、ライソゾーム酵素等の放出により異物の駆除や殺菌を行ない初期の生体防御を担っている。しかしながら、該ライソゾーム酵素の一つであるミエロバーオキシデースの分泌過剰や好中球機能亢進は、自己免疫疾患、腎疾患、全身性ルーパスエリテマトーデス、血管障害性疾患、リウマチ、川崎病等の細胞障害性疾患の原因の1つになることが知られている。一方、各種の遊離脂肪酸が抗炎症作用（薬学雑誌、97、1240（1977））、抗潰瘍活性（Chem. Pharm. Bull.、28、1077（1980））等を有することが知られている。また、微生物の生産するイソ型やアンテイソ型脂肪酸がβ-ラクタマーゼ活性を阻害することが報告されている（J. Antibiotics, 34(8), 980 (1981)）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 従って、本発明の目的は、多形核白血球の持つO₂⁻産生能、遊走能や他のライソゾーム酵素の分泌に影響を与えることなく、ミエロバーオキシデースの分泌のみを阻害することにより、上記各種細胞障害性疾患の治療及び予防に有効なミエロバーオキシデース分泌阻害剤を提供することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、分枝脂肪酸がミエロバーオキシデースの分泌を有効に阻害することを見出し、この発明を完成した。すなわち、本発明は、分枝脂肪酸を有効成分として含むミエロバーオキシデース分泌阻害剤を提供する。

【0005】 本発明のミエロバーオキシデース分泌阻害剤は有効成分として分枝脂肪酸を含む。分枝脂肪酸としては、炭素数10ないし17の分枝脂肪酸、特に单分枝脂肪酸、とりわけ、分枝がメチル基であるものが好ましい。好ましい具体例としては、12-メチルトリデカン酸及び12-メチルテトラデカン酸を挙げることができる。これら分枝脂肪酸はその阻害活性が高く、次に述べるような特徴を有しており、各種細胞障害性疾患の治療及び予防に特に有効なものであることが分かった。すな

わち、

1) 多形核白血球のライソゾーム酵素であるミエロバーオキシデースの総活性（細胞内酵素活性+細胞外分泌酵素活性）に影響を与えることなく、細胞外への酵素分泌のみを阻害する。

2) 多形核白血球のライソゾーム酵素であるβ-グルクロンダーゼの分泌を阻害しない。

3) 多形核白血球の遊走能、O₂⁻産生能、粘着性、蛋白質のリン酸化には殆ど影響を及ぼさない。

10 10) 【0006】 本発明で用いられる12-メチルトリデカン酸及び12-メチルテトラデカン酸などの分枝脂肪酸は市販品として入手可能であり、また、自然界の微生物、植物あるいは動物等から公知の方法により抽出可能なものである。

10 20) 【0007】 本発明の阻害剤の有効成分である分枝脂肪酸の投与量は好ましくは0.01g～10g/day、より好ましくは0.1g～1.0g/dayである。また、その投与方法としては、経口投与、静脈投与、経腸投与、点眼等を行なうことができる。経口投与では錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等に、非経口投与では注射剤、坐剤、外用剤等の形態に調製される。経口投与製剤としては、通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤等を用いることができる。賦形剤としては例えば、乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等を、結合剤としてポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、アラビアゴム、シエラック、白糖等を、その他着色剤、崩壊剤は

30 30) 通常公知のものを用いることができる。なお、錠剤は通常公知の方法でコーティングしても良い。また、液剤は水性又は油性の懸濁液、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であっても良く、通常用いられる方法にて調製される。注射剤を調製する場合は、本発明の分枝脂肪酸にpH調製緩衝剤、安定化剤、等強化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈注射剤を調製することができる。坐剤を調製する場合の基剤としては、例えばカカオ脂、ポリエチレングリコール、ラノリン、脂肪酸トリグリセライド、ウイテブゾール等の油性基剤を用いることができる。

40 40) 【0008】 本発明の阻害剤は細胞障害性疾患である自己免疫疾患、腎疾患、全身性ルーパスエリテマトーデス、血管障害性疾患、リウマチ、川崎病等の治療及び予防に効果を有するものである。

【0009】

【発明の効果】 本発明により、細胞障害性疾患を引き起す原因の一つである多形核白血球のミエロバーオキシデースの分泌過剰を阻害することのできる阻害剤が提供された。該阻害剤は、多形核白血球の持つO₂⁻産生能や他のライソゾーム酵素の分泌には影響を与えることな

(3)

特開平7-2661

3

く、すなわち、遊走能、貧食能等を低下することなく炎症に際しての初期生体防御に支障を生じることなくミエロバーオキシデースの分泌のみを阻害することができる特性を有しており、細胞障害性疾患の治療薬及び予防薬として期待できるものである。また、本発明のミエロバーオキシデース分泌阻害剤は食品の分野においても有用なものである。

【0010】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、下記の実施例においてミエロバーオキシデース分泌量、 β -グルクロニダーゼ分泌量、多形核白血球の遊走能、O₂⁻産生能、粘着性、蛋白質のリン酸化能については公知の方法 (J. Clin. Biochem. Nutr., 4, 103 (1988)、日本小児科学会雑誌、94(7), 1524 (1990)) に従って測定した。

【実施例】

多形核白血球はこの分野で通常用いられる方法によりヒト静脈末梢血より分離、調製し、 $2 \times 10^6 / ml$ の濃度に調整した後アッセイに用いた。12-メチルトリデカン酸の濃度を $0.05 \mu g/ml$ ~ $1.0 \mu g/ml$ に変えて上記方法によりミエロバーオキシデース分泌量を測定したところ、ミエロバーオキシデースの分泌阻害活性のIC₅₀ 値は $0.96 \mu g/ml$ であった。また、12-メチルトリデカン酸を加えたことによる多形核白血球の細胞外の総ミエロバーオキシデース活性及び β -グルクロニダーゼ活性への影響は全く認められず、他の機能にも同様に殆ど影響を与えるなかった。

10

【0011】実施例2

12-メチルトリデカン酸に代えて、12-メチルテトラデカン酸を用いて実施例1と同じ試験を行なった。その結果、ミエロバーオキシデースの分泌阻害活性のIC₅₀ 値は $0.54 \mu g/ml$ であった。また、12-メチルトリデカン酸同様に多形核白血球の細胞外の総ミエロバーオキシデース活性及び β -グルクロニダーゼ活性への影響は全く認められず、他の機能にも同様に殆ど影響を与えるなかった。

4

【手続補正書】

【提出日】平成4年7月30日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】請求項2

【補正方法】変更

【補正内容】

【請求項2】 分枝脂肪酸が12-メチルトリデカン酸又は12-メチルテトラデカン酸である請求項1記載のミエロバーオキシデース分泌阻害剤。

フロントページの続き

(72)発明者 大川原 明子
東京都練馬区関町北3-29-3 コーポ睦
207
(72)発明者 赤川 久義
神奈川県川崎市宮前区土橋1-19-4

(72)発明者 堀田 国元
神奈川県横浜市港北区大豆戸町414-1-
B203
(72)発明者 水野 左敏
千葉県船橋市夏見台3-10-3-401